

Альманах-2013: стабільна ішемічна хвороба серця*

S. Islam, A. Timmis

*Національний інститут з досліджень здоров'я, Лондон, Велика Британія
Лікарня святого Бартоломія та Лондонська школа медицини і стоматології, Велика Британія
Лондонська лікарня захворювань грудної клітки, Велика Британія*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ішемічна хвороба серця, дослідження

Ішемічна хвороба серця йде на спад

Результати епідеміологічних досліджень, проведених у Європі, США та інших розвинених країнах, свідчать про стрімке зниження смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС) упродовж останніх 40 років [54]. Занепокоєння зрівнюванням смертності серед молодих дорослих та осіб старшого віку [12] дещо зменшилося завдяки даним, отриманим у Нідерландах. За результатами цього дослідження, зменшення смертності серед чоловіків віком < 55 років становило 16 % у період 1993–1999 рр., 46 % – у період 1999–2007 рр. [79]. Подібна закономірність спостерігалася і серед жінок, при цьому зниження смертності становило відповідно 5 та 35 %. Ці результати є обнадійливими, особливо в контексті даних, отриманих у Данії та Великобританії, які свідчать про зниження смертності та стрімке зменшення стандартизованих рівнів захворюваності на інфаркт міокарда (ІМ), і це вказує на те, що профілактика ІХС, так само як і лікування у гострий період, також має внесок у динаміку показників смертності [68, 71]. Окрім цього, австралійське дослідження нагадує нам про те, що ІМ – лише одна з форм проявів серцево-судинних захворювань, і в період 2000–2007 рр. спостерігалася зниження поширеності та рівня рецидивування випадків госпіталізації не лише з приводу ІХС, а й цереброваскулярних захворювань та захворювань периферичних артерій [55].

Проте не всі епідеміологічні результати настільки оптимістичні, результати, отримані у Великобританії, свідчать про те, що фатальне співвідношення між соціоекономічним статусом

(СЕС) та ІХС зберігалася упродовж останніх років, при цьому різниця у рівнях госпіталізації між найвищим та найнижчим квінтилями СЕС суттєво не змінювалася у всьому віковому діапазоні [62]. Чи впливає це на 3-кратне зростання ризику ІМ, асоційованого з мертвородженням, а також 9-кратного зростання ризику, асоційованого з повторним викиднем, згідно з даними німецького дослідження, залишається нез'ясованим, оскільки дослідники не зробили поправку на СЕС [41]. Також не зовсім зрозуміло, чи СЕС має відношення до персистивної етнічної різниці смертності від ІХС у США та Великобританії, оскільки вплив інших факторів, ймовірно, також є важливим. Так, у чоловіків-афроамериканців уразливість факторами ризику ІХС вища, ніж в європеоїдів, яка проте нівелюється після врахування ряду чинників, хоча рівні смертності серед них удвічі вищі за такі у представників європеоїдної раси [67]. Захворюваність на ІХС та смертність від неї в афроамериканських жінок вищі за такі у жінок європеоїдної раси. Ці дані свідчать, що схильність до дії факторів ризику робить внесок у виникнення етнічних відмінностей поширеності ІХС. Це певною мірою відображається в нещодавньому повідомленні дослідження Health Survey for England за участю 13 293 осіб європеоїдної раси та 2120 вихідців з Південної Азії, в якому у процесі спостереження вивчалися показники смертності [82]. Відсутність фізичної активності частіше спостерігали серед осіб, що походять з Південної Азії, ніж європеоїдів (47 проти 28 %), і це пояснює їхню високу (> 20 %) смертність від ІХС.

Отже, можна зробити висновок, що висока смертність від ІХС серед вихідців з Південної Азії зумовлена, головним чином, їхньою підвищеною схильністю до захворювання, а не підвищеним ризиком смертельного наслідку [88].

Діагностика стабільної ішемічної хвороби серця

Оновлення останніх рекомендацій Американської асоціації серця / Американського коледжу кардіологів (АНА/АСС) [28] свідчить про важливість індивідуалізованого діагностичного пошуку, який базується на визначенні ймовірності розвитку ІХС. У цьому контексті АНА/АСС відтворили більш ранні рекомендації Національного інституту здоров'я і клінічної кваліфікації Великобританії (National Institute of Health and Clinical Excellence – NICE) щодо диференційної діагностики болю у грудній клітці [18], проте з важливими відмінностями у проведенні неінвазивних тестів. Нові рекомендації АНА/АСС надають перевагу електрокардіографії (ЕКГ) з фізичними навантаженнями як початковому діагностичному кроку у більшості пацієнтів (NICE раніше не рекомендував стрес-ЕКГ через її низьку діагностичну здатність) з подальшим проведенням фармакологічної радіонуклідної діагностики, серцевої магнітнорезонансної візуалізації (МРВ) або стрес-ехокардіографії як методів резерву для пацієнтів, які не можуть виконувати фізичні навантаження. Рекомендації щодо проведення комп'ютерної томографії серця з коронарною ангіографією (КТКА) були із застереженнями, при цьому інвазивна ангіографія з діагностичною метою рекомендувалася лише тоді, коли результати неінвазивних тестів свідчили про високу ймовірність тяжкого 3-судинного ураження або стенозу стовбура лівої вінцевої артерії, а також за умови бажання пацієнта здійснити реваскуляризацію. Отже, в цілому, оновлення рекомендацій АНА/АСС було менш директивним, ніж попередні рекомендації NICE, можливо, частково через менше акцентування на аспектах вартості та ефективності.

Ведення пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця

Згідно з останніми рекомендаціями NICE [48], лікування рекомендовано розпочинати з нітрату короткої дії та β -адреноблокатора і/або блокатора кальцієвих каналів для контролю стенокардії, а також ацетилсаліцилової кислоти і

статинів для вторинної профілактики. Наголошено також на важливості зміни способу життя. Пацієнтам, в яких, незважаючи на фармакотерапію, симптоми не зникали, рекомендували провести катетеризацію вінцевих артерій з потенційною реваскуляризацією, при цьому додаткове антиангінальне лікування (нітрати тривалої дії або один з новіших препаратів) було показано лише пацієнтам, в яких реваскуляризація не могла виконуватися. Таким чином, тип реваскуляризації (черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) або коронарне шунтування (КШ)) найбільш оптимально визначати колегіально в межах мультидисциплінарної групи, – настанова, на якій також було наголошено в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів [76], з огляду на прогностичну користь від КШ у пацієнтів зі складним багатосудинним ураженням або стенозом стовбура лівої вінцевої артерії, особливо при цукровому діабеті [70]. У пацієнтів, в яких симптоми адекватно контролюються за допомогою фармакотерапії, доцільне обговорення про потенційне прогностичне покращення від КШ. Тим пацієнтам, в яких вирішено здійснити КШ, рекомендовано провести діагностичну катетеризацію вінцевих артерій для виявлення складного багатосудинного ураження або стенозу стовбура лівої вінцевої артерії, які згідно з даними нещодавно проведеного метааналізу спостерігались у 36 % (18,5–48,8 %) випадків стабільної ІХС, відібраних для катетеризації серця [20].

Вторинна профілактика стабільної ішемічної хвороби серця

У двох нещодавно опублікованих доповідях було акцентовано на необхідності покращення вторинної профілактики у пацієнтів з ІХС. У межах реєстрового дослідження The multinational REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry, що охоплювало 20 588 симптомних пацієнтів, був проаналізований «добрий контроль» факторів серцево-судинного ризику, тобто утримання на цільовому рівні трьох–п'яти показників: систолічного артеріального тиску < 140 мм рт. ст., діастолічного < 90 мм рт. ст., глікемії натще < 110 мг/дл, загального холестерину < 200 мг/дл, а також відсутність куріння [14]. Лише у 59,4 % пацієнтів на момент включення був «добрий контроль» факторів ризику, однак це асоціювалося з більш низькою смертністю (відношення шансів (ВШ)

0,89 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,79–0,99)) через 36 міс, порівняно з групою «поганого контролю». У дослідженні UK ASPIRE-2-PREVENT survey серед 676 пацієнтів з ІХС (25,6 % жінок) спостерігали такі фактори ризику: паління – у 14,1 % хворих; ожиріння – у 38 %; низька фізична активність – у 83,3 %; артеріальний тиск $\geq 130/80$ мм рт. ст., рівень загального холестерину ≥ 4 ммоль/л та цукровий діабет у 17,8 % хворих, – це спонукало авторів дійти до висновку про те, що існує значний потенціал щодо корекції факторів ризику і покращення прогнозу серед цих пацієнтів [43].

Клопідогрель. Аспекти відношення вартості та ефективності, а також доступності генериків клопідогрелю з низькою вартістю аналізувалися в систематичному огляді NICE, в якому рекомендовано надавати перевагу клопідогрелю перед АСК в окремих категорій пацієнтів з високим ризиком, зокрема з багатосудинним ураженням, захворюваннями периферичних артерій та ІМ [74]. Однак клопідогрель метаболізується печінковими ферментами системи цитохрому P450 (CYP), та існує варіабельність його здатності пригнічувати агрегацію тромбоцитів, оскільки активність цих ферментів детермінується поліморфізмом генів, а також на неї впливає низка часто вживаних препаратів. В кількох дослідженнях були повідомлення про існування алелів «втрати функції» (*loss-of-function*) у CYP2C19, експресія яких призводить до пригнічення активації клопідогрелю [49] та помірного зниження антиагрегантної активності [11], що, згідно з результатами деяких метааналізів, асоціювалося з підвищенням ризику розвитку серцево-судинних подій [40]. Навпаки, наявність алелів «набуття функції» (*gain-of-function*) асоціювалася зі зниженням серцево-судинного ризику серед пацієнтів, лікованих клопідогрелем [87]. Однак нещодавно проведений метааналіз прокоментував, що серед невеликих досліджень є тенденція робити, певною мірою, необ'єктивні висновки щодо впливу генетичного поліморфізму на клінічні наслідки, оскільки у більш масштабних дослідженнях терапії клопідогрелем з ≥ 200 подіями не було виявлено впливу алелів «втрати функції» на серцево-судинний ризик [39]. У зв'язку з цим на сьогодні, ймовірно, немає чітких показань до генетичного тестування для контролю лікування клопідогрелем, хоча дискусії з цього приводу досі тривають. Також предметом дебатів є взаємодія клопідогрелю з

деякими часто вживаними препаратами, особливо інгібіторами протонної помпи (ІПП) та амлодипіном. Нещодавно проведений метааналіз досліджень ІПП у пацієнтів, лікованих клопідогрелем, чітко довів пригнічення активності тромбоцитів, однак, незважаючи на ймовірний негативний вплив такої взаємодії на клінічні наслідки, автори радять обережно інтерпретувати ці результати, з огляду на гетерогенність, викликану ретроспективними дослідженнями. Коли аналіз був обмежений проспективними дослідженнями ІПП та клопідогрелю, несприятливі клінічні наслідки вже не могли бути продемонстровані (ВШ 1,13 (0,98–1,30)) [29]. Подібно до цього, суперечливим є питання впливу амлодипіну на фармакокінетику клопідогрелю. Звичайно, є дані про таку взаємодію, і в одному з досліджень за участю 1258 пацієнтів, які отримували клопідогрель, застосування амлодипіну асоціювалося з більш високою реактивністю тромбоцитів на тлі лікування лише серед тих пацієнтів, які мали генотип «втрати функції» P450 (CYP) (249 \pm 83 проти 228 \pm 84 P2Y12 реакційних одиниць), і це асоціювалося з більш високою частотою розвитку серцево-судинних подій (4,6 проти 0,6 %) [61]. Однак у більш новому рандомізованому дослідженні було показано, що функція тромбоцитів у 98 пацієнтів зі стабільною ІХС, які отримували клопідогрель, була подібною у групах амлодипіну та контролю [44]. Тому на сьогоднішній день немає рекомендації щодо супутнього призначення цих препаратів у пацієнтів, які приймають клопідогрель.

Статини, ніацин та інгібітори транспортного білка ефіру холестерину (ТБЕХ). Користь статинів у вторинній профілактиці ІХС добре відома. Спостерігається зниження серцево-судинних кінцевих точок пропорційно ступеню зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ймовірно, завдяки стабілізації та регресії атеросклеротичних бляшок. Здатність сприяти регресу атеросклеротичних бляшок нещодавно була підтверджена серійним обстеженням 1039 пацієнтів з ІХС за допомогою внутрішньосудинної ультрасонографії, які були рандомізовані на групи розувастатину або аторвастатину у добових дозах відповідно 40 та 80 мг [58]. Упродовж 2 років спостереження об'єм атероми зменшився в середньому на 1 % в обох групах, що було більш виражено, ніж повідомлялося раніше при менш інтенсивних режимах статинотерапії. Однак додаткова клінічна користь засто-

сування ніацину була нещодавно чітко показана у дослідженні AIM-HIGH, в якому 3414 пацієнтів зі стабільною ІХС, які отримували статини, були рандомізовані на групи ніацину (n=1718) або плацебо (n=1696) [78]. Незважаючи на те що ніацин значуще підвищував рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та знижував рівень тригліцеридів, різниця щодо комpositної первинної кінцевої точки (несприятливі коронарні події, інсульти та ревазуляризація) була незначущою, її настання спостерігали у 16 % пацієнтів в обох групах. Дослідження було припинене в середньому через 3 роки спостережень, коли стало чітко зрозуміло, що підвищення ЛПВЩ за допомогою ніацину виявилось клінічно неефективним. Усі надії на терапію, яка підвищує рівень ЛПВЩ, зараз покладаються на інгібітори ТБЕХ, і, незважаючи на занепокоєння з приводу безпечності торцетрапібу (згідно з результатами дослідження ILLUMINATE, в якому лікування асоціювалося з підвищенням смертності, з огляду на значне підвищення ЛПВЩ) [3], інші представники цього класу зараз вступають у III фазу досліджень. Результати нещодавно проведеного рандомізованого дослідження далцетрапібу у пацієнтів з гострим коронарним синдромом розчарували професійну спільноту, оскільки не було продемонстровано зниження ризику повторних коронарних подій, незважаючи на > 30 % зростання рівня ЛПВЩ у групі лікування [69]. Результати дослідження ефективності та безпечності анацетрапібу у пацієнтів зі стабільною ІХС або високим ризиком її маніфестації були сприятливими, проте не підкріплені впливом на клінічні наслідки [15]. На сьогоднішній день на «арену» вступив евацетрапіб, при цьому нещодавно проведене дослідження показало ефективно підвищення рівня ЛПВЩ без негативного впливу на артеріальний тиск, що спостерігалось на тлі прийому торцетрапібу, і, меншою мірою, – далцетрапібу [59]. Наразі залишається невідомим, чи будуть вказані вище представники класу ТБЕХ покращувати клінічні наслідки.

Новітні ліпідознижувальні препарати у контексті клінічного застосування. За допомогою традиційних ліпідознижувальних засобів, навіть у комбінації з ЛПНЩ-аферезом, часто не можна досягти рекомендованих цільових значень параметрів ліпідограми у пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією (СГ) – аутосомно-домінантним порушенням ліпідного обміну, асоційованим зі зростанням ризику розвитку ІХС [56]. У зв'язку з

цим значний інтерес мають новітні методи лікування, які досліджуються, особливо із використанням ломітапіду – перорального інгібітора мікосомального транспортного протеїну, – а також моноклональних антитіл до PCSK9. Результати II фази дослідження із застосуванням ломітапіду у гомозигот із СГ продемонстрували зниження холестерину ЛПНЩ на 50 % і, незважаючи на часті побічні ефекти з боку системи травлення, – його потенційну користь у такої категорії пацієнтів [19]. Інгібітори PCSK9, згідно з даними клінічних досліджень, у комбінації із статинами та езетимібом також викликають зниження холестерину ЛПНЩ на 50–60 %, але, на відміну від ломітапіду, цей новий клас препаратів ефективний, головним чином, у гетерозигот із СГ, оскільки він діє через рецептори ЛПНЩ, функція яких порушена, або вони зовсім відсутні у гомозигот [65, 72]. Очікується, що впровадження цих нових препаратів у клінічну практику дозволить досягнути цільових значень ЛПНЩ у більшості пацієнтів із СГ. Важливим компонентом ведення пацієнтів із СГ є ідентифікація інших членів родини з подібним порушенням, зокрема за допомогою каскадного скринінгового генетичного тестування, при цьому є дані про сприятливе співвідношення вартості та ефективності цього методу [57]. Однак нещодавно проведені дослідження свідчать про те, що полігенне успадкування лежить в основі багатьох випадків СГ [77], і це буде обмежувати ефективність каскадного скринінгу родичів пробандів з наявністю мутації (моногенних випадків). В інших пацієнтів з рівнями загального холестерину, зіставними з такими при генотипі СГ, інструментом скринінгу, в першу чергу, має бути традиційна стратегія первинної профілактики [33], принаймні упродовж певного часу.

Ревазуляризація при стабільній ішемічній хворобі серця

Черезшкірні коронарні втручання (ЧКВ). Результати дослідження COURAGE змінили «правила гри» у сфері стабільної ІХС, демонструючи, що стентування у пацієнтів зі стабільною стенокардією не покращує серцево-судинні наслідки, порівняно з оптимальною фармакотерапією (ОФТ), у той час як покращення якості життя було короткотривалим [6, 80]. На сьогодні доступний метааналіз восьми рандомізованих досліджень за участю 7229 пацієнтів зі стабільною ІХС, в яких порівнювалися сучасна фарма-

котерапія та ЧКВ [73]. Знову ж таки, серцево-судинні наслідки були подібні у групах порівняння впродовж у середньому 4,3 року спостереження, при цьому не виявляли значущої клінічної користі від ЧКВ: ризику смерті (8,9 проти 9,1 %) та нефатального ІМ (8,9 проти 8,1 %) були практично ідентичними таким у групі фармакотерапії, а різниця між показниками незапланованої реваскуляризації (21,4 проти 30,7 %) та персистентної стенокардії (29 проти 33 %) була незначною та незначущою. Зазначені дані були враховані при розробці останніх рекомендацій з лікування стабільної стенокардії (див. вище) і стали предметом дискусії, зокрема серед тих лікарів, які продовжують пропонувати ЧКВ пацієнтам, які не отримують ОФТ [9]. Однак на сьогоднішній день результати рандомізованого дослідження FAMEII, яке порівнювало ОФТ та ЧКВ, деякою мірою підтримали ранній інтервенційний підхід з використанням стентів з медикаментозним покриттям (МПС) залежно від фракційного резерву кровотоку (ФРК) [22]. Дослідження припинилось 17 місяцями раніше запланованого терміну, оскільки композитна кінцева точка (смерть від усіх причин, нефатальний ІМ, ургентна реваскуляризація) настала у 4,3 % випадків групи ЧКВ та 12,7 % – групи ОФТ. Полегшення симптомів стенокардії було також більш ефективним у групі ЧКВ. ЧКВ, з урахуванням показника ФРК, вже рекомендоване як стратегія лікування при стабільній ІХС, проте багато дослідників вважають, що така рекомендація передчасна [7]. Таким чином, різниця у результатах лікування у дослідженні FAME-II була зумовлена виключно зниженням рівня ургентної реваскуляризації (49 у групі лише ОФТ; 7 у групі ФРК-ЧКВ (відношення ризиків (ВР) = 0,13 (95 % ДІ 0,06–0,30)), у той час як 33 випадки смерті та нефатального ІМ розподілились досить рівномірно між групами порівняння. Крім того, у більшій частині пацієнтів, яким проводилася «ургентна» реваскуляризація, були відсутні об'єктивні ознаки ішемії високого ризику або порогові рівні біомаркерів, що змусило під час динамічного спостереження піддати сумніву адекватність відбору пацієнтів для інвазивної стратегії. Незважаючи на це безсумнівні аргументи на користь інвазивної стратегії як початкового лікування стабільної стенокардії надало дослідження FAME-II, проте для отримання остаточних відповідей на дискусійні запитання слід очікувати на результати дослідження International Study of Comparative Health Effective-

ness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA Trial; ClinicalTrials.gov number, NCT 01471522), що триває і в якому порівнюються впливи реваскуляризації (ЧКВ або КШ) у поєднанні з ОФТ, а також однієї лише ОФТ на серцево-судинну смертність або ІМ у пацієнтів зі стабільною ІХС, а також об'єктивні ознаки ішемії міокарда.

Коронарне шунтування. Оновлені американські рекомендації [37] підтримали рекомендації NICE щодо мультидисциплінарного командного підходу у прийнятті рішення про стратегію реваскуляризації у пацієнтів зі складним ураженням вінцевих артерій, а також використання з цією метою шкали SYNTAX та інших шкал [27]. Потенційна здатність КШ, порівняно з ЧКВ, покращувати прогноз у пацієнтів з ураженням стовбура лівої вінцевої артерії та багатьох судин доведена у нещодавно проведених когортних дослідженнях [38, 81]. На сьогодні доступні дані 5-річного спостереження у дослідженні SYNTAX, в якому «великі» несприятливі серцево- і церебросудинні події спостерігалися у 26,9 % у групі КШ і 37,3 % – ЧКВ. Ця різниця була зумовлена, переважно, більш низькою частотою виявлення нефатального ІМ та повторної реваскуляризації при КШ; при цьому не було статистично значущої різниці щодо смертності від усіх причин та частоти виявлення випадків інсульту, порівняно з групою ЧКВ [50]. Користь від КШ особливо чітко спостерігалася серед пацієнтів з проміжним або високим балом за шкалою SYNTAX, при цьому в осіб з низькими значеннями цього показника статистично значущої різниці за наслідками не було виявлено. Відповіді на запитання щодо переваг тієї чи іншої стратегії реваскуляризації у пацієнтів з діабетом та багатосудинним ураженням були отримані у дослідженні FREEDOM TRIAL, в якому 1900 пацієнтів, що отримували ОФТ, були рандомізовані на групи ЧКВ з постановкою МПС та КШ [26]. У середньому через 3,8 року спостереження первинну композитну кінцеву точку (смерть від усіх причин, нефатальний ІМ та нефатальний інсульт) виявляли у 26,6 % випадків групи ЧКВ та 18,7 % – КШ. Автори зробили висновок, що КШ має переваги перед ЧКВ у пацієнтів з цукровим діабетом і багатосудинним ураженням. Менш чітко визначена перевага тієї чи іншої стратегії реваскуляризації у пацієнтів з ураженням стовбура лівої вінцевої артерії. При цьому група дослідників SYNTAX повідомила про подібні клінічні наслідки

у групах ЧКВ та КШ, що узгоджується з результатами інших сучасних досліджень, в яких стентування позиціонується як раціональна стратегія у ретельно відібраних випадках, навіть якщо потреба у повторній реваскуляризації після ЧКВ практично завжди вища, ніж після КШ [16, 17].

Останнім часом хірургічним методам приділяється пильна увага. Джерелом дискусій щодо потенційних несприятливих ефектів ендоскопічного, порівняно з відкритим, забору підшкірних вен стали результати нерандомізованого когортного дослідження за участю 1817 пацієнтів: недостатність венозних шунтів через 1 рік виявляли у 47 і 38 %, смертності, ІМ або реваскуляризації через 3 роки – у 20,2 і 17,4 % відповідно у групах ендоскопічного та відкритого забору підшкірних вен [46]. Це призвело до того, що NICE застерігає щодо ризиків застосування ендоскопічної техніки [2], хоча, на сьогоднішній день, ці сумніви зменшилися завдяки результатам двох великих когортних досліджень. В американському дослідженні 235 394 пацієнти-користувачі програми Medicare, яким було проведене КШ у центрах, брали участь у формуванні національної бази даних Товариства торакальних хірургів. Згідно з результатами її обробки, смертність була однаковою, незалежно від техніки забору вен, у той час як місцеві ускладнення траплялися рідше при ендоскопічному варіанті [83]. Британське дослідження 4702 пацієнтів, яким було виконане КШ, повідомило подібні результати про відсутність різниці щодо внутрішньогоспітальної (0,9 проти 1,1 %, $P=0,17$) та середньострокової смертності (ВР 1,04; 95 % ДІ 0,65–1,66) відповідно у групах ендоскопічного та відкритого забору вен [32].

Також об'єктом пильної уваги є відносна користь КШ в умовах штучного кровообігу (*off-pump*) та «на серці, що б'ється» (*on-pump*). Кожна з методик має своїх прихильників [25, 64], проте результати рандомізованих досліджень не продемонстрували жодних чітких переваг КШ *off-pump*. Результати 3-річного спостереження у дослідженні Best Bypass Surgery Trial не продемонстрували статистично значущої різниці між частотою досягнення первинної композитної кінцевої точки («великі» несприятливі серцево-судинні події) у групах КШ в умовах *off-pump* та *on-pump*; поряд з цим, у групі *off-pump* спостерігалася тенденція до більш високої смертності [51]. Така тенденція може бути пов'язаною, принаймні частково, з кращою прохідністю шунтів

при процедурах *on-pump*. Так, згідно з результатами дослідження ROOBY, рівні спроможності у групах *on-pump* та *off-pump* становили відповідно 91,4 і 85,8 % для артеріальних шунтів та 80,4 і 72,7 % – для венозних [34]. Особливо невтішними виявилися дані про нездатність хірургічних втручань у режимі *off-pump* знижувати ймовірність пошкодження головного мозку, проте результати рандомізованого порівняння мінімального (МЕК) та традиційного екстракорпорального кровообігу (ТЕК) у 64 пацієнтів, яким виконувалося КШ, більш обнадійливі [1]. МЕК асоціювався з кращим постачанням головного мозку киснем, і через 3 міс когнітивні процеси були кращими, порівняно з ТЕК.

Віддалене ішемічне прекондиціонування для лікування стабільної ішемічної хвороби серця

Прихильники віддаленого ішемічного прекондиціонування (ВІП) позиціонують його як ефективний та недорогий засіб покращення прогнозу при багатьох серцево-судинних захворюваннях. Проте їхній ентузіазм мав би згаснути через невдачу впровадити ВІП у клінічну практику, про що свідчать суперечливі дані про його ефективність та невизначеність механізмів дії, які, в цілому, підривають довіру до цієї техніки. Результати деяких нещодавно проведених досліджень сприятливі і свідчать про можливість нефропротекції за потенційної контраст-індукованої нефропатії під час катетеризації серця [24], а також зниження вираженості пошкодження міокарда під час клапанних втручань [85]. Напевно, найбільш сприятливими виявилися результати рандомізованого дослідження догоспітального ВІП у 333 пацієнтів з гострим коронарним синдромом зі стійкою елевацією сегмента ST, яким проводилося первинне ЧКВ [10]. У групі ВІП спостерігалось значуще покращення індексу врятованого міокарда, порівняно з групою без здійснення цієї техніки (0,75 проти 0,55), хоча це дослідження не було підсилене для коронарних подій. На противагу цьому, існує дослідження, яке не продемонструвало переваг ВІП у пацієнтів, яким проводилось КШ [66]. Проте на результатах цих досліджень полеміка щодо ВІП, ймовірно, не закінчується, оскільки результати метааналізу дев'яти досліджень за участю 704 пацієнтів показали, що ВІП значуще знижує вивільнення тропоніну під час КШ [21]. В одному з перехресних досліджень, яке вивчало

механізми дії ВІП у пацієнтів зі стабільною ІХС, була продемонстрована здатність знижувати активацію тромбоцитів під час виконання тестів з фізичним навантаженням, проте без протекторного впливу на ішемічні зміни ЕКГ [4]. В іншому дослідженні за допомогою венозної плетизмографії вивчався кровотік у передпліччі, при цьому було показано, що ВІП протидіяло порушенню ендотеліязалежної вазодилатації, індукованої ішемією [63]. Однак ця протекторна дія не порушувалася на тлі інфузії антагоністу брадикінінових рецепторів B_2 . Це дозволило авторам зробити висновок про те, що брадикінін не є медіатором ВІП.

Прогностичні біомаркери при стабільній ішемічній хворобі серця

Біомаркери, що циркулюють. Останнім часом, як ніколи, зріс інтерес до серцево-судинних біомаркерів, що циркулюють, при цьому розробляються методологічні праці з метою звернути увагу дослідників на доцільність застосування стандартів, необхідних для адекватного визначення їхньої прогностичної значущості [52, 53]. Однак після систематичного огляду 83 досліджень, в яких вивчалися показники С-реактивного протеїну (СРП), була розкритикована їх якість і були зроблені висновки про те, що «множинні похибки у викладенні та публікації даних призвели до цілковитої невизначеності клінічної значущості незалежного зв'язку рівня СРБ та прогнозу серед пацієнтів з ІХС, тим самим унеможлижуючи розробити жодні клінічні рекомендації» [36]. Подібним чином ті самі автори розкритикували також 19 досліджень, в яких вивчався мозковий натрійуретичний пептид (МНУП) у пацієнтів зі стабільною ІХС, повідомляючи про те, що клінічно значущі параметри прогнозу та розподілу прогностичних груп у більшості випадків були відсутні, а отже було відсутнє чітке, неупереджене уявлення про зв'язок між рівнем МНУП та прогнозом у пацієнтів зі стабільною ІХС [75]. З доступністю високочутливого тропонінового тесту (вЧТТ) було відновлено інтерес до тропонінів як маркерів ризику при стабільній ІХС. Згідно з результатами американського дослідження за участю 984 пацієнтів (у рамках дослідження Heart and Soul Study), кожне подвоєння рівня вЧТТ асоціюється з підвищенням ризику серцево-судинних подій на 37 % [5]. Тим часом, група дослідників PEACE повідомили про те, що серед 3623 пацієнтів зі стабільною

ІХС, високочутливий тропонін I, який циркулює (hs-сТNI), незалежно асоціювався із серцево-судинною смертю або серцевою недостатністю (ВР 1,84 (1,30–2,61); $P=0,001$), при цьому асоціація з нефатальним ІМ була слабшою (ВР 1,37 (0,98–1,92); $P=0,066$) [60]¹.

Результати проведення КТКА свідчать про те, що клінічно «німі» розриви некальцифікованих атеросклеротичних бляшок з подальшою мікроемболізацією може бути ймовірним механізмом підвищення рівня тропоніну [42], проте ще досить зарано судити про його клінічну роль у прогнозуванні перебігу стабільної ІХС. Це саме стосується і середнього фрагменту проадреномедуліну, а також інших біомаркерів, які тепер досліджуються [13].

Судинні біомаркери. Товщина комплексу інтима – медіа (ТКІМ) – чітко встановлений предиктор серцево-судинних подій у загальній популяції і, менш значущий, – у пацієнтів зі стабільною ІХС [35]. Предикативна цінність показника ТКІМ може підвищуватися шляхом додаткового врахування ступеня поширеності атеросклеротичних бляшок, що дозволяє виділити так званий «індекс загального обтяження атеросклеротичним ураженням сонних артерій», який згідно з результатами китайського дослідження дозволив покращити прогнозування 5-річного ризику серцево-судинних кінцевих точок, порівняно з лише ТКІМ [86]. Звичайно, самостійна цінність показника ТКІМ для прогнозування серцево-судинного ризику у загальній популяції сумнівна, з огляду на результати метааналізу даних 45 828 осіб, в яких показник ТКІМ практично не мав додаткової цінності щодо Фремінгемської шкали ризику [23]. Також приводом для дискусій стали результати іншого метааналізу даних 36 984 осіб, за якими спостерігали в середньому 7 років [47]. Дослідниками не було виявлено асоціації між збільшенням ТКІМ та ризиком серцево-судинних подій, що піддає сумніву доцільність вивчення змін цього показника як сурогатної кінцевої точки у дослідженнях із серцево-судинного ризику.

Кальцій та паратиреоїдний гормон (ПТГ). Результати ряду досліджень свідчать про те, що в осіб, які вживають кальцієвмісні добавки, може підвищуватись ризик ІМ [8, 45]. Ці дані посилюють інтерес до сироваткового кальцію та його зв'язку з серцево-судинними подіями у пацієнтів зі ста-

¹ Дані про відношення ризиків взято з виправлень до статті [77]: J. Am. Coll. Cardiol. 2014;63(2):195–200; <https://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleID=1814379>

більною ІХС. У нещодавно проведеному американському дослідженні було підтверджено, що вітамін D, ПТГ та кальцій асоційовані з факторами серцево-судинного ризику у дорослих [84]. Крім того, на сьогоднішній день є дані спостереження за 1017 пацієнтами, у середньому, впродовж 8,1 років, які свідчать про те, що високий рівень кальцію, але не фосфатів, може бути асоційований зі смертністю від усіх причин та серцево-судинних захворювань (ВР 2,39 (95 % ДІ 1,22–4,66)) [30]. Механізм такої асоціації чітко не встановлений, проте виявлення подібної асоціації між підвищеним рівнем ПТГ та серцево-судинною смертністю серед тієї ж когорти може свідчити про викликану ним мобілізацію кальцію з кісток [31].

Внесок обох авторів у підготовку і написання цього огляду однаковий.

Конфлікт інтересів: немає.

Походження та експертне рецензування: скеровували; рецензування внутрішніми експертами.

Переклад к. мед. н. К.О. Міхалєва

Література

- Anastasiadis K., Argiriadou H., Kosmidis M.H. et al. Neurocognitive outcome after coronary artery bypass surgery using minimal versus conventional extracorporeal circulation: a randomised controlled pilot study // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 1082–1088.
- Barnard J.B., Keenan D.J. National Institute for Health and Clinical Excellence. Endoscopic saphenous vein harvesting for coronary artery bypass grafts: NICE guidance // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 327–329.
- Barter P.J., Caulfield M., Eriksson M. et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events // *N. Engl. J. Med.*– 2007.– Vol. 357.– P. 2109–2122.
- Battipaglia I., Scalone G., Milo M. et al. Upper arm intermittent ischaemia reduces exercise-related increase of platelet reactivity in patients with obstructive coronary artery disease // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 1298–1303.
- Beatty A.L., Ku I.A., Christenson R.H. et al. High-sensitivity cardiac troponin T levels and secondary events in outpatients with coronary heart disease from the heart and soul study // *JAMA Intern Med.*– 2013.– Vol. 173.– P. 763–769.
- Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // *N. Engl. J. Med.*– 2007.– Vol. 356.– P. 1503–1516.
- Boden W.E. COURAGE 5 years on: the message grows stronger // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 1757–1760.
- Bolland M.J., Avenell A., Baron J.A. et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis // *BMJ.*– 2010.– Vol. 341.– P. 3691.
- Borden W.B., Redberg R.F., Mushlin A.I. et al. Patterns and intensity of medical therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *JAMA.*– 2011.– Vol. 305.– P. 1882–1889.
- Bøtker H.E., Kharbanda R., Schmidt M.R. et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial // *Lancet.*– 2010.– Vol. 375.– P. 727–734.
- Bouman H.J., Harmsze A.M., van Werkum J.W. et al. Variability in on-treatment platelet reactivity explained by CYP2C19*2 genotype is modest in clopidogrel pretreated patients undergoing coronary stenting // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 1239–1244.
- Briffa T., Nedkoff L., Peeters A. et al. Discordant age and sex-specific trends in the incidence of a first coronary heart disease event in Western Australia from 1996 to 2007 // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 400–404.
- Brouwers F.P., de Boer R.A., van der Harst P. et al. Influence of age on the prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in the general population // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 1348–1353.
- Cacoub P.P., Zeymer U., Limbourg T. et al. Effects of adherence to guidelines for the control of major cardiovascular risk factors on outcomes in the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Europe // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 660–667.
- Cannon C.P., Shah S., Dansky H.M. et al. Determining the Efficacy and Tolerability Investigators. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.*– 2010.– Vol. 363.– P. 2406–2415.
- Chang K., Koh Y.S., Jeong S.H. et al. Long-term outcomes of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary bifurcation disease in the drug-eluting stent era // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 799–805.
- Chieffo A., Meliga E., Latib A. et al. Drug-eluting stent for left main coronary artery disease. The DELTA registry: a multicenter registry evaluating percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main treatment // *JACC Cardiovasc. Interv.*– 2012.– Vol. 5.– P. 718–727.
- Cooper A., Timmis A., Skinner J. Guideline Development Group. Assessment of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin: summary of NICE guidance // *BMJ.*– 2010.– Vol. 340.– P. 1118.
- Cuchel M., Meagher E.A., du Toit et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study // *Lancet.*– 2013.– Vol. 381.– P. 40–46.
- D'Ascenzo F., Presutti D.G., Picardi E. et al. Prevalence and non-invasive predictors of left main or three-vessel coronary disease: evidence from a collaborative international meta-analysis including 22 740 patients // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 914–919.
- D'Ascenzo F., Cavallero E., Moretti C. et al. Remote ischaemic preconditioning in coronary artery bypass surgery: a meta-analysis // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 1267–1271.
- De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B. et al. FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease // *N. Engl. J. Med.*– 2012.– Vol. 367.– P. 991–1001.
- Den Ruijter H.M., Peters S.A., Anderson T.J. et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis // *JAMA.*– 2012.– Vol. 308.– P. 796–803.
- Er F., Nia A.M., Dopp H. et al. Ischemic preconditioning for prevention of contrast medium-induced nephropathy: randomized pilot RenPro Trial (Renal Protection Trial) // *Circulation.*– 2012.– Vol. 126.– P. 296–303.
- Falk V., Taggart D.P. NICE guidance for off-pump CABG: turn off the pump // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 1731–1733.
- Farkouh M.E., Domanski M., Sleeper L.A. et al. FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes // *N. Engl. J. Med.*– 2012.– Vol. 367.– P. 2375–2384.
- Farooq V., Brugaletta S., Serruys P.W. Contemporary and evolving risk scoring algorithms for percutaneous coronary intervention // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 1902–1913.
- Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J. et al.; American College of

- Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2012.– Vol. 60.– P. 44–164.
29. Focks J.J., Brouwer M.A., van Oijen M.G. et al. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome- a systematic review // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 520–527.
30. Grandi N.C., Brenner H., Hahmann H. et al. Calcium, phosphate and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality in a population with stable coronary heart disease // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 926–933.
31. Grandi N.C., Breitling L.P., Hahmann H. et al. Serum parathyroid hormone and risk of adverse outcomes in patients with stable coronary heart disease // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 1215–1221.
32. Grant S.W., Grayson A.D., Zacharias J. et al. What is the impact of endoscopic vein harvesting on clinical outcomes following coronary artery bypass graft surgery? // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 60–64.
33. Gray J., Jaiyeola A., Whiting M. et al. Identifying patients with familial hypercholesterolaemia in primary care: an informatics-based approach in one primary care centre // *Heart.*– 2008.– Vol. 94.– P. 754–758.
34. Hattler B., Messenger J.C., Shroyer A.L. et al. Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. Off-Pump coronary artery bypass surgery is associated with worse arterial and saphenous vein graft patency and less effective revascularization: Results from the Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) trial // *Circulation.*– 2012.– Vol. 125.– P. 2827–2835.
35. Held C., Hjemdahl P., Eriksson S.V. et al. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris // *Eur. Heart J.*– 2001.– Vol. 22.– P. 62–72.
36. Hemingway H., Philipson P., Chen R. et al. Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease // *PLoS Med.*– 2010.– Vol. 7.– e1000286.
37. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L. et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society of Thoracic Surgeons. ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2011.– Vol. 58.– P. 123–210.
38. Hlatky M.A., Boothroyd D.B., Baker L. et al. Comparative effectiveness of multivessel coronary bypass surgery and multivessel percutaneous coronary intervention: a cohort study // *Ann. Intern. Med.*– 2013.– Vol. 158.– P. 727–734.
39. Holmes M.V., Perel P., Shah T. et al. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis // *JAMA.*– 2011.– Vol. 306.– P. 2704–2714.
40. Hulot J.S., Collet J.P., Silvain J. et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2010.– Vol. 56.– P. 134e43.
41. Kharazmi E., Dossus L., Rohrmann S. et al. Pregnancy loss and risk of cardiovascular disease: a prospective population-based cohort study (EPIC-Heidelberg) // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 49–54.
42. Korosoglou G., Lehrke S., Mueller D. et al. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 823–831.
43. Kotseva K., Jennings C.S., Turner E.L. et al. A survey of life-style, risk factor management and cardioprotective medication in patients with coronary heart disease and people at high risk of developing cardiovascular disease in the UK // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 865–871.
44. Li A.Y., Ng F.H., Chan F.K. et al. Effect of amlodipine on platelet inhibition by clopidogrel in patients with ischaemic heart disease: a randomised, controlled trial // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 468–473.
45. Li K., Kaaks R., Linseisen J. et al. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg) // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 920–925.
46. Lopes R.D., Hafley G.E., Allen K.B. et al. Endoscopic versus open vein-graft harvesting in coronary-artery bypass surgery // *N. Engl. J. Med.*– 2009.– Vol. 361.– P. 235–244.
47. Lorenz M.W., Polak J.F., Kavousi M. et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data // *Lancet.*– 2012.– Vol. 379.– P. 2053–2062.
48. Management of stable angina: summary of NICE guidance / Henderson RA, O'Flynn N; Guideline Development Group // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 500–507.
49. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D. et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel // *N. Engl. J. Med.*– 2009.– Vol. 360.– P. 354e62.
50. Mohr F.W., Morice M.C., Kappetein A.P. et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial // *Lancet.*– 2013.– Vol. 381.– P. 629–638.
51. Møller C.H., Perko M.J., Lund J.T. et al. Three-year follow-up in a subset of high-risk patients randomly assigned to off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: the Best Bypass Surgery trial // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 907–913.
52. Moons K.G., Kengne A.P., Woodward M. et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 683–690.
53. Moons K.G., Kengne A.P., Grobbee D.E. et al. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 691–698.
54. Nabel E.G., Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.*– 2012.– Vol. 366.– P. 54–63.
55. Nedkoff L., Briffa T.G., Knuijan M. et al. Temporal trends in the incidence and recurrence of hospitalised atherothrombotic disease in an Australian population, 2000–07: data linkage study // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 1449–1456.
56. Neeffjes L.A., Ten Kate G.J., Rossi A. et al. CT coronary plaque burden in asymptomatic patients with familial hypercholesterolaemia // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 1151–1157.
57. Nherera L., Marks D., Minhas R. et al. Probabilistic cost-effectiveness analysis of cascade screening for familial hypercholesterolaemia using alternative diagnostic and identification strategies // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 1175–1181.
58. Nicholls S.J., Ballantyne C.M., Barter P.J. et al. Effect of two

- intensive statin regimens on progression of coronary disease // *N. Engl. J. Med.*– 2011.– Vol. 365.– P. 2078–2087.
59. Nicholls S.J., Brewer H.B., Kastelein J.J. et al. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial // *JAMA.*– 2011.– Vol. 306.– P. 2099–2109.
60. Omland T., Pfeffer M.A., Solomon S.D. et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 61.– P. 1240–1249.
61. Park K.W., Kang J., Park J.J. et al. Amlodipine, clopidogrel and CYP3A5 genetic variability: effects on platelet reactivity and clinical outcomes after percutaneous coronary intervention // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 1366–1372.
62. Pearson-Stuttard J., Bajekal M., Scholes S. et al. Recent UK trends in the unequal burden of coronary heart disease // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 1573–1582.
63. Pedersen C.M., Schmidt M.R., Barnes G. et al. Bradykinin does not mediate remote ischaemic preconditioning or ischaemia-reperfusion injury in vivo in man // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 1857–1861.
64. Pepper J.R. NICE guidance for off-pump CABG: keep the pump primed // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 1728–1730.
65. Raal F., Scott R., Somaratne R. et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial // *Circulation.*– 2012.– Vol. 126.– P. 2408–2417.
66. Rahman I.A., Mascaro J.G., Steeds R.P. et al. Remote ischaemic preconditioning in human coronary artery bypass surgery: from promise to disappointment? // *Circulation.*– 2010.– Vol. 122 (Suppl. 11).– P. 53–59.
67. Safford M.M., Brown T.M., Muntner P.M. et al. Association of race and sex with risk of incident acute coronary heart disease events // *JAMA.*– 2012.– Vol. 308.– P. 1768–1774.
68. Schmidt M., Jacobsen J.B., Lash T.L. et al. 25 year trends in first time hospitalization for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study // *BMJ.*– 2012.– Vol. 344.– P. 356.
69. Schwartz G.G., Olsson A.G., Abt M. et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med.*– 2012.– Vol. 367.– P. 2089–2099.
70. Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P. et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.*– 2009.– Vol. 360.– P. 961–972.
71. Smolina K., Wright F.L., Rayner M. et al. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study // *BMJ.*– 2012.– Vol. 344.– P. d8059.
72. Stein E.A., Gipe D., Bergeron J. et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial // *Lancet.*– 2012.– Vol. 380.– P. 29–36.
73. Stergiopoulos K., Brown D.L. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med.*– 2012.– Vol. 172.– P. 312–319.
74. Stewart K., Walters M., Dawson J. Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the prevention of occlusive vascular events (NICE technology appraisal guidance 90) // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 585–586.
75. Sutaria S., Philipson P., Fitzpatrick N.K. et al. Translational phases of evidence in a prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of natriuretic peptides and the prognosis of stable coronary disease // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 615–622.
76. Taggart D.P., Boyle R., de Belder M.A. et al. The 2010 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 445–446.
77. Talmud P.J., Shah S., Whittall R. et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study // *Lancet.*– 2013.– Vol. 381.– P. 1293–1301.
78. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy // *N. Engl. J. Med.*– 2011.– Vol. 365.– P. 2255–2267.
79. Vaartjes I., O'Flaherty M., Grobbee D.E. et al. Coronary heart disease mortality trends in the Netherlands 1972–2007 // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 569–573.
80. Weintraub W.S., Spertus J.A., Kolm P. et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease // *N. Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 359.– P. 677–687.
81. Weintraub W.S., Grau-Sepulveda M.V., Weiss J.M. et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies // *N. Engl. J. Med.*– 2012.– Vol. 366.– P. 1467–1476.
82. Williams E.D., Stamatakis E., Chandola T. et al. Physical activity behaviour and coronary heart disease mortality among South Asian people in the UK: an observational longitudinal study // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 655–659.
83. Williams J.B., Peterson E.D., Brennan J.M. et al. Association between endoscopic vs open vein-graft harvesting and mortality, wound complications, and cardiovascular events in patients undergoing CABG surgery // *JAMA.*– 2012.– Vol. 308.– P. 475–484.
84. Williams D.M., Fraser A., Lawlor D.A. Associations of vitamin D, parathyroid hormone and calcium with cardiovascular risk factors in US adolescents // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 315–320.
85. Xie J.J., Liao X.L., Chen W.G. et al. Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing heart valve surgery: randomised controlled trial // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 384–388.
86. Xie W., Liang L., Zhao L. et al. Combination of carotid intima-media thickness and plaque for better predicting risk of ischaemic cardiovascular events // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 1326–1331.
87. Zabalza M., Subirana I., Sala J. et al. Meta-analyses of the association between cytochrome CYP2C19 loss- and gain-of-function polymorphisms and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 100–108.
88. Zaman M.J., Bhopal R.S. New answers to three questions on the epidemic of coronary mortality in south Asians: incidence or case fatality? Biology or environment? Will the next generation be affected? // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 154–158.

Альманах-2013: стабильная ишемическая болезнь сердца

S. Islam, A. Timmis

*Национальный институт по исследованиям здравоохранения, Лондон, Великобритания**Больница святого Варфоломея и Лондонская школа медицины и стоматологии, Великобритания**Лондонская больница заболеваний грудной клетки, Лондон, Великобритания*

Обзор освещает данные более 80 последних публикаций ведущих периодических изданий, посвященных вопросам стабильной ишемической болезни сердца (ИБС). Освещены отдельные аспекты эпидемиологической ситуации по ИБС за последние 40 лет. Представлены современные доказательные данные по диагностике стабильной ИБС, в частности с помощью таких современных методов, как магнитно-резонансная визуализация, компьютерная томография; по направлениям ведения пациентов с данной патологией – с помощью оптимальной фармакотерапии и инвазивных методов (стентирование венечных артерий, коронарное шунтирование), а также по профилактике стабильной ИБС. Отдельно рассмотрено применение новейших методов лечения стабильной ИБС: отдаленного ишемического прекондиционирования и липидснижающих препаратов нового поколения. Обсуждается значение ряда биомаркеров для прогнозирования сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, исследование.

Almanac 2013: stable coronary artery disease

S. Islam, A. Timmis

*NIHR Biomedical Research Unit, London, UK**Barts and the London School of Medicine and Dentistry, UK**London Chest Hospital, UK*

This almanac highlights more than 80 papers on stable coronary artery diseases (CAD). The certain aspects of CAD epidemiology over the past 40 years are highlighted. This review covers the major recent advances in such areas, related to CAD patients' management, as diagnosis (including magnetic resonance imaging and computer tomography), treatment (optimal pharmacotherapy and invasive, such as coronary stenting and coronary artery bypass grafting) and prevention. The novel methods of CAD treatment (remote ischaemic preconditioning and novel lipid-lowering drugs) are discussed separately. The role of some prognostic biomarkers in CAD patients is also discussed.

Key words: coronary artery disease, research.